

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962

THÈSE

n° 543

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR
Bernard BOUJU

Ex -Interne des Hôpitaux de Rouen
Interne des Hôpitaux Psychiatriques de la Seine

Né le 24 Juillet 1935 à Ploubazlanec

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA TRIMEPROPRIMINE

EN THERAPEUTIQUE PSYCHIATRIQUE

Président : Mr. J. DELAY, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE . PARIS-V^e

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE

Année 1962

POUR LE

n°

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Bernard BOUJU

Ex - Interne des Hôpitaux de Rouen

Interne des Hôpitaux Psychiatriques de la Seine

Né le 24 Juillet 1935 à Floubazlanec

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA TRIMEPROPRIMINE

EN THERAPEUTIQUE PSYCHIATRIQUE

Président : Mr. J. DELAY, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS.V^e

THE JOURNAL OF THE ROYAL MEDICAL SOCIETY

THE JOURNAL OF THE ROYAL MEDICAL SOCIETY

DOCTORAL AND MEDICAL

THE JOURNAL OF THE ROYAL MEDICAL SOCIETY
DOCTORAL AND MEDICAL
THE JOURNAL OF THE ROYAL MEDICAL SOCIETY
DOCTORAL AND MEDICAL



THE JOURNAL OF THE ROYAL MEDICAL SOCIETY
DOCTORAL AND MEDICAL

THE JOURNAL OF THE ROYAL MEDICAL SOCIETY

THE JOURNAL OF THE ROYAL MEDICAL SOCIETY

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutailles (D), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN Léon BINET.
Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR } Jean VERNE
2^e ASSESSEUR } Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.-F.)
	{ SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicaux et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUQUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	{ BINET (L.)
	{ BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	{ DOGNON (A.)
	{ DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.)
	{ POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bouicaud	LENÈGRE (J.)
	Broussais	SOULIÉ (P.)
	Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)		DEBRAY (G.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARGIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique		PADOVANI (P.)
Sémiologie médicale		DOMART (A.)
Sémiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.) GAUTHIER-VILLARS (M ^{lle} P.) pr. s. ch.
Anatomie pathologique	ABELANET (R.) BUSSE (F.) CHOMETTE (G.) GUYOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.) BAULIEU Et. m. conf.
Biochimie médicale	BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRÜH (J.) JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.) SAPIN-JALLOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISSET (B.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophthalmologie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)

	MM.
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.) BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LEVEQUE (B.) LOYQUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie chirurgicale	SCHNEIDER (J.) BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHEL (G.) AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.) JOSEPH (R.) LAFURCADE (J.) LEPERCO (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Pathologie exotique	
Pathologie expérimentale	
Pathologie médicale	
Pédiatrie-Puériculture	

	MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.) BARRES (G.) DEJOURS (P.)
Physiologie	DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.) CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch.
Physique médicale	GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo phthisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)

	MM.
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	GERNEA (P.) CHAPUT (M ^{re} A.) m. v. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHÉ (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMFLINE (A), pr. s. ch. VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)

	MM.
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

A MA MERE

En témoignage de ma profonde affection et de
ma reconnaissance pour tout ce que je leur
dois.

A MA FEMME

A MON FILS

A MA FAMILLE

A MES AMIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552010_0059

A Monsieur le Professeur JEAN FLEURY,

Directeur de l'Ecole Nationale de Médecine
et de Pharmacie de Rouen

Professeur de clinique médicale infantile
Médecin des Hôpitaux de Rouen,

En témoignage de mon affectueuse
reconnaissance et de ma respectueuse
admiration.

A Monsieur le Professeur JEAN DELAY,

Membre de l'Académie Française .

Membre de l'Académie de Médecine

Professeur de clinique des Maladies Mentales
et de l'encéphale

Médecin des Hôpitaux

Directeur de l'Institut de Psychologie

Docteur es lettres

Officier de la Légion d'Honneur

qui a bien voulu me faire le grand
honneur de présider ma thèse.

Au Docteur G. DESHAIES,

Médecin des Hôpitaux Psychiatriques
Docteur es Lettres

qui a encouragé mes efforts depuis
mes débuts en psychiatrie et qui m'a
constamment guidé pendant ce travail.

En témoignage de ma très vive gratitude.

Au Docteur P. BENDA,

Médecin des Hôpitaux Psychiatriques

Au Docteur SEVESTRE,

Médecin des Hôpitaux Psychiatriques

A mes Maîtres dans les Hôpitaux de Rouen

EXTERNAT

A Monsieur le Docteur BERTRAND
A Monsieur le Professeur JOUANNEAU
A Monsieur le Docteur DUPREY
A Monsieur le Professeur FLEURY
A Monsieur le Docteur DELAPORTE

INTERNAT

A Monsieur le Professeur POTEZ
A Monsieur le Docteur GREZE
A Monsieur le Professeur SCHRUB
A Monsieur le Docteur M. SALMON

I N T R O D U C T I O N

=====

Nous nous sommes attachés dans ce travail à l'étude de la TRIMEPROPRIMINE (7162 RP) en thérapeutique psychiatrique (1).

Nous avons entrepris cette étude dans le service du Docteur DESHAIES à l'Etablissement National de Bienfaisance de Saint-Maurice au mois de Mai 1961.

Les travaux qui étaient à l'origine de la synthèse de ce produit, l'originalité de sa formule chimique nous orientaient d'emblée vers la recherche d'une action élective sur les états dépressifs. Les premiers résultats satisfaisants, la bonne tolérance de ce médicament nous permirent d'en étendre rapidement les indications à d'autres états pathologiques tels que les psychoses délirantes chroniques, les schizophrénies, certaines psychoses aiguës.

C'est le résultat de ces tentatives thérapeutiques que nous nous proposons d'exposer dans notre thèse.

Dans une première partie, un rappel de l'histoire de la thérapeutique des états dépressifs nous permettra de mieux situer le médicament dans le courant chimiothérapique actuel.

L'étude chimique et pharmacologique de la TRIMEPROPRIMINE fait l'objet de notre deuxième partie.

Note : (1) Produit commercialisé sous le nom de SURMONTIL.
Nous remercions les Laboratoires SPECIA d'avoir bien voulu mettre à notre disposition la quantité de médicament nécessaire à ces essais.

Dans la troisième partie, nous exposons les résultats thérapeutiques, examinant successivement :-les conditions générales d'étude

-Les résultats recueillis dans
la littérature

-Les résultats selon la forme
psychopathique traitée.

La quatrième partie est consacrée à l'étude des effets secondaires du médicament.

Enfin dans la cinquième partie, nous envisageons le problème des associations thérapeutiques. La comparaison avec d'autres médicaments nous amène à chercher la place du nouveau médicament dans la classification des substances psychotropes.

PREMIERE PARTIE

=====

RAPPEL HISTORIQUE DU TRAITEMENT DES ETATS DEPRESSIFS.

A - LA MELANCOLIE et son TRAITEMENT.

D'HIPPOCRATE à ESQUIROL

B - ESQUIROL et le TRAITEMENT de la LYPEMANIE.

C - PROGRES THERAPEUTIQUES ET SEMIOLOGIQUES de la fin du XIX ème
siècle et du début du XX ème siècle.

D'ESQUIROL à CERLETTI.

D - LES DECOUVERTES CHIMIOTHERAPIQUES MODERNES.

=====

A - LA MELANCOLIE ET SON TRAITEMENT.

D'HIPPOCRATE A ESQUIROL.

Quatre siècles avant Jésus-Christ, HIPPOCRATE donnait le nom de MELANCOLIE aux états de tristesse et de crainte prolongés ayant pour cause le déséquilibre des humeurs par excès, déplacement ou échauffement de la bile noire.

Cette théorie humorale avait le mérite d'être claire et d'avoir des applications thérapeutiques immédiates :

- évacuation de l'excès d'ATRABILE par saignées et purgations. L'administration d'ELLEBORE étant suivie de belles selles noires (hémorragiques), cette plante fut particulièrement recherchée....

- Remise en place de l'humeur déplacée, par des exercices physiques appropriés.

- Diète et vie calme, bains froids ou chauds selon le degré de réchauffement de la bile.

- Lutte contre l'excès de production de l'humeur néfaste par la prescription quotidienne de sédatifs (mandragore, pavot).

Ces principes thérapeutiques ont été conservés pendant plusieurs siècles sans subir d'importantes modifications.

Citons seulement les recommandations psychothérapeutiques d'ASCLEPIADE de BITHYNIE, les procédés barbares préconisés par CELSE, les mises au point sémiologique d'ARETEE de CAPPADOCE (1er siècle après J.C.) et thérapeutique de GALIEN (IIème siècle après J.C.)

Ainsi ont été traités pendant longtemps non seulement les états mélancoliques tels que nous les concevons maintenant, mais aussi de nombreux états délirants et confusionnels.

LE MOYEN AGE se contente de transmettre les recettes et les théories Hippocratiques, en y ajoutant quelques interprétations d'ordre religieux.

LA RENAISSANCE enrichit la Pharmacopée d'un nombre impressionnant de drogues d'efficacité assez douteuse.

Par contre, les théories Hippocratiques sur la MELANCOLIE et la pathologie en général commencent à perdre des adeptes.

AU COURS DES SIECLES SUIVANTS, elles disparaîtront au profit des théories nouvelles " cérébrales ", " nerveuses ", nées des premiers travaux des Philosophes et de leurs émules. Citons les classifications de BOISSIER, de SAUVAGES, de CULLEN, de PINEL, les progrès de l'assistance psychiatrique avec l'abandon progressif des méthodes brutales, l'introduction de LAUDANUM en thérapeutique psychiatrique par SYDENHAM.

B - ESQUIROL ET LE TRAITEMENT DE LA LYPEMANIE.

L'oeuvre d'ESQUIROL (1772 - 1840) fut capitale tant sur le plan théorique que sur le plan pratique.

En 1819, ESQUIROL substitue le mot " LYPEMANIE " en mot " MELANCOLIE " et définit cette monomanie comme une maladie cérébrale caractérisée par le délire partiel chronique sans fièvre, entretenu par une passion triste, délirante ou oppressive.

Sur le plan thérapeutique, il rompt définitivement avec les théories humorales.

Le traitement de ces monomanies tristes comprend :

- Hygiène rigoureuse
- Mode de vie calme, ambiance familiale, musicothérapie.
- Balnéothérapie sédative (tiède) ou stimulante (froide).
- Administration de sédatifs (opiacés : LAUDANUM) d'anti-spasmodiques.
- Traitement moral déculpabilisant.
- Abstention de tout traitement brutal et illogique (douche violentes, émotions trop vives, saignées et laxatifs trop énergiques).

Ce schéma thérapeutique sera utilisé par les psychiatres du début du XIXème siècle. En particulier la cure de LAUDANUM sera progressivement mise au point et peut être considérée comme la première "cure chimiothérapique" des états dépressifs malgré les risques de toxicomanie et les effets secondaires importants (constipation).

C - PROGRES THERAPEUTIQUES ET SEMIOLOGIQUES DE LA FIN DU XIXème SIECLE

ET DU DEBUT DU XXème SIECLE, D'ESQUIROL A CERLETTI.

Les psychiatres de la fin du XIXème siècle travaillèrent à détacher de la LYPÉMANIE un certain nombre d'entités maintenant classiques. Citons la confusion mentale (DELASIAUVE), la stupeur catatonique (KAHLBAUM), les délires chroniques de persécution, (FALRET - LASEGUE), les manifestations qui devaient devenir la psycho-névrose obsessionnelle (MOREL). Les accès de dépression avec douleur morale furent isolés sous le nom de MELANCOLIE et intégrés, avec les accès de MANIE, dans une psychose périodique

(FALRET, BAILLARGER, MAGNAN, KRAEPELIN) dont l'origine " endogène ", " dégénérative ", " constitutionnelle " fut étudiée.

Quelques médications symptomatiques furent ajoutées au traitement de base codifié par ESQUIROL : morphine, bromures, chloral, paralaldéhyde, chloroforme.... La technique de la cure de LAUDANUM fut bien précisée, la balnéothérapie organisée dans les premiers "asiles" dignes de ce nom. Malgré ces moyens d'action nombreux, les médecins de cette époque devaient se contenter de résultats partiels, symptomatiques et attendre la guérison spontanée de leurs malades.

Au début du XXème siècle, les nouvelles découvertes de la psychologie et de la médecine furent appliquées aux états mélancoliques. Depuis cette époque, la mélancolie a fait l'objet d'études psychanalytiques, phénoménologiques, neurophysiologiques d'un intérêt considérable. A ce moment apparaît dans le vocabulaire psychiatrique courant le terme " état dépressif " qui sera utilisé pour faciliter la distinction entre les états de dépression psychique de nature différente, le mot " mélancolie " étant réservé par la plupart des auteurs aux états dépressifs entrant dans le cadre de la psychose périodique.

Dans le domaine thérapeutique, notons : l'introduction des BARBITURIQUES dont les propriétés HYPNOTIQUES seront utilisées pour les premières cures de sommeil.

- L'apparition de l'opothérapie et des traitements hormonaux.
- L'utilisation des " médicaments du sympathique ".

Mais le progrès le plus important est l'application aux états dépressifs des METHODES DE CHOC .

Ces méthodes de choc furent employées seules ou associées.

La PYRETOTHERAPIE, méthode de traitement utilisant la fièvre provoquée par l'injection de dérivés organiques (lait), de produits chimiques (huile soufrée, essence de TEREBENTHINE) ou par l'inoculation de l'hématozoaire du paludisme fut abandonnée rapidement du fait de son efficacité inconstante sur les états dépressifs.

L'INSULINOTHERAPIE fut mise au point en 1933 par SAKEL et permit de guérir un grand nombre d'états mélancoliques francs. Mais la fréquence des complications et l'importance des précautions et des moyens techniques nécessaires à la conduite de la cure lui firent préférer les thérapeutiques convulsivantes.

L'injection intra-veineuse de CARDIAZOL (VON MEDUNA-1939) ou de METRAZOL (VERSTRAETEN-1938) provoquant l'apparition d'une crise d'épilepsie généralisée, permit de guérir rapidement certains états mélancoliques, mais l'anxiété très pénible des crises manquées, la difficulté d'application à des malades indociles motivèrent l'abandon de cette étude quand apparut l'Electro-choc.

L'analogie des crises réalisées avec le CARDIAZOL avec celles déclenchées par un courant électrique fut remarquée par CERLETTI et BINI en 1937. En 1938, l'électrochochothérapie était introduite en pratique psychiatrique et détronait le CARDIAZOL et l'INSULINE. Malgré les critiques dont elle fut l'objet, cette méthode a été et reste une thérapeutique très efficace des états de dépression endogène. Des perfectionnements ont été apportés à l'appareillage, des variantes ont été proposées (infracrises, électronarcoses, choc prolongé). Des associations ont été mises au point pour éviter les effets secondaires et les complications (CURARISATION, NARCOSES BARBITURIQUES préalables). Le mécanisme d'action fit l'objet de nombreux travaux. Citons les travaux de CERLETTI et BINI sur le rôle des AGROAGONINES, la théorie de la dissolution reconstruction de DELMAS - MARSALET, les travaux de J.DELAY et de ses élèves sur l'action diencéphalique de l'électrochoc.

Pour terminer ce chapitre, citons les essais décevants d'application de la psychochirurgie aux états dépressifs chroniques et les résultats partiels et inconstants avec la PNEUMO-ENCEPHALOTHERAPIE (1950).

D - LES DECOUVERTES CHIMIOOTHERAPIQUES MODERNES

Nous avons vu que la thérapeutique des états dépressifs avant l'utilisation des méthodes de choc était limitée à une chimiothérapie sédatrice d'efficacité inconstante et à quelques conseils d'hygiène.

Depuis la dernière guerre, les découvertes dans le domaine chimique ont permis d'isoler, de synthétiser un grand nombre de substances utilisables en thérapeutique psychiatrique.

Les premiers essais portèrent sur les AMINES PSYCHOTONIQUES, les AMPHETAMINES. Ces substances, malgré leurs effets stimulants, durent être éliminées de la thérapeutique des états dépressifs, car elles ont un effet anxiogène très marqué.

Citons également les travaux de J.DELAY et de ses collaborateurs sur le DINITRILE SUCCINIQUE, à la suite des travaux de HYDEN et HARTELIUS sur le DINITRILE MALONIQUE.

Mais le progrès le plus considérable fut l'étude et l'introduction en thérapeutique psychiatrique des NEUROLEPTIQUES.

La CHLORPROMAZINE a été synthétisée en 1950 par CHARPENTIER et utilisé pour la première fois en 1952 par LABORIT. Il fut introduit en thérapeutique psychiatrique par J.DELAY et P.DENIKER.

Malgré des effets sédatifs très puissants, très utiles dans les états d'excitation et délirants, la CHLORPROMAZINE n'a pas d'action antidépressive véritable.

Les nombreux auteurs qui ont étudié ses effets sur les états mélancoliques ont souligné son peu d'efficacité sur l'HYPERTHYMIE douloureuse, sur le trouble profond de l'humeur.

L'usage de la RESERPINE fut rapidement contre-indiqué du fait de son pouvoir dépresseur propre. De plus la possibilité d'accidents graves du fait de l'association réserpine-électrochoc fit éviter son emploi dans les états mélancoliques.

La THIOPROPERAZINE, dont les effets furent particulièrement étudiés par J. DELAY et ses collaborateurs dans les états SCHIZOPHRENIQUES, paraît avoir un pouvoir stimulant de l'humeur. Mais ses effets secondaires ne permettent son utilisation qu'au cours des dépressions rebelles à tout traitement.

Par contre, un autre NEUROLEPTIQUE, la LEVOMEPRMAZINE fut utilisé avec succès dans certains états dépressifs dès 1956 par SIGWALD et ses collaborateurs. Citons les travaux de DESHAIES, TELATIN, LETAILLEUR, GUYOTAT et PERRIN, DESCHAMPS, COLLIER et MARTIN, GAYRAL. Ce médicament agit surtout sur l'anxiété et l'insomnie, ce qui explique sa particulière efficacité dans les dépressions légères, les mélancolies anxieuses de gravité moyenne. Des effets secondaires (hypotension, syndrome d'imprégnation, troubles hématologiques) ont été signalés, mais dans l'ensemble ce médicament est bien toléré. Actuellement il est surtout utilisé à doses faibles en association avec l'IMIPRAMINE ou à doses moyennes et fortes dans les états anxieux graves.

Devant l'échec relatif des NEUROLEPTIQUES, d'autres produits de nature chimique très diverses furent expérimentés systématiquement. C'est ainsi que naquit le groupe très hétérogène des TRANQUILLISANTS. J. DELAY a proposé de réserver la dénomination de tranquillisants " aux drogues PSYCHOLEPTIQUES qui ne sont ni des NEUROLEPTIQUES ni des HYPNOTIQUES dans la mesure où leur action principale

n'est pas somnifère ou narcotique ".

Ces produits ont des effets ANXIOLYTIQUES, mais n'agissent pas sur le trouble profond de l'humeur. Leur emploi doit donc être réservé aux états dépressifs réactionnels mineurs.

Les plus utilisés sont : - le PROCALMADIOL (EQUANIL)
- le PHENAGLYCOL (SINFORIL)
- la THIORIDAZINE (MELLERIL)
- la DIOXABORANNE (CLARMIL)
- la METHAMINODIAZEPOXIDE (LIBRIUM)
- L'HYDROXIZINE (ATARAX)

Parallèlement aux essais des NEUROLEPTIQUES et des tranquillisants furent menées des expérimentations sur des produits nouveaux, dont l'action élective sur les troubles de l'humeur, sur les états dépressifs fut rapidement notée.

En 1952, J.DELAY, LAINE, BUISSON s'intéressent aux effets stimulants de l'humeur d'un bactériostatique antituberculeux : l'ISONIAZIDE. Ce produit paraît efficace dans les cas de dépression importante, mais son action instable et dissociée, les risques d'effets secondaires marqués (polynévrites, épilepsie) lui ont fait préférer d'autres médicaments plus efficaces et mieux tolérés.

En 1957, KLINE propose d'utiliser l'IPRONIAZIDE, inhibiteur de la MONO-AMINE-OXYDASE, système enzymatique du métabolisme de l'ADRENALINE, de la NORADRENALINE et de la SEROTONINE.

Les résultats publiés sont très divers. Pour J.DELAY, les meilleurs résultats sont obtenus dans certains états mélancoliques graves, les dépressions récidivantes, les dépressions d'involution.

L'effet sur l'humeur est assez comparable à celui de l'électrochoc : c'est à dire un renversement de la tonalité affective pouvant aller jusqu'à une inversion de type HYPOMANIAQUE. Le délai d'action est de deux semaines en moyenne . Des effets secondaires tels que troubles hépatiques, hypotension artérielle ont été rapportés et doivent entraîner une SELECTION préalable des malades soumis à ce médicament. Il n'en demeure pas moins que l'IPRONIAZIDE peut être considéré comme le premier antidépresseur véritable.

La notion de pouvoir inhibiteur de la MONO-AMINE-OXYDASE sert de guide aux recherches qui furent faites pour mettre au point un produit mieux toléré.

Le NIALAMIDE (NIAMID) comporte à la fois le groupement HYDRAZINE et le noyau ISONICOTINIQUE. Les premiers travaux publiés rapportent de bons résultats dans les états dépressifs de la sénescence, les états mélancoliques de gravité moyenne. La tolérance hépatique et cardio-vasculaire est satisfaisante.

L'ISOCARBOXAZIDE (MARPLAN) est également un inhibiteur de la MONO-AMINE-OXYDASE. Citons encore la PHENELZINE (NARDIL), la PHENYL-ISOPROPYL-HYDRAZINE (CATRON).

C'est en 1957 également que KUHN fait connaître les propriétés anti-dépressives de l'IMIPRAMINE. Expérimentant systématiquement un produit voisin des NEUROLEPTIQUES par sa formule chimique, il eut le mérite de l'appliquer aux états dépressifs et de découvrir un médicament particulièrement actif.

L'IMIPRAMINE a fait l'objet de très nombreuses études. La plupart des auteurs signalent son efficacité dans les états mélancoliques, les états dépressifs d'involution peu sensibles à la psychothérapie. Son action peut être comparée à celle de l'électrochoc.

Pour éviter les effets secondaires (inversion de l'humeur, anxiété, suicide rendu plus facile du fait de la levée des inhibitions sans modification de l'humeur dépressive), J.DELAY, P.DENIKER, Th.LEM-PERIERE préconisent en 1959 l'association de LEVOMEPRIMAZINE à petites doses. Nous reviendrons sur les effets de l'IMIPRAMINE et de l'association IMIPRAMINE-LEVOMEPRIMAZINE au cours de notre exposé.

L'efficacité de cette association donna l'idée à P.A.LAMBERT en 1959 de poursuivre les essais d'un produit synthétisé en 1956 par JACOB et MESSER, le 7162 RP ou TRIMEPRIMINE.

C'est ce médicament original que nous allons maintenant étudier.

DEUXIEME PARTIE

=====

A - ETUDE DE LA CONSTITUTION CHIMIQUE DU 7162 R P.

B - ETUDE EXPERIMENTALE DU 7162 R P.

A - ETUDE DE LA CONSTITUTION CHIMIQUE DU 7162 R P (1).

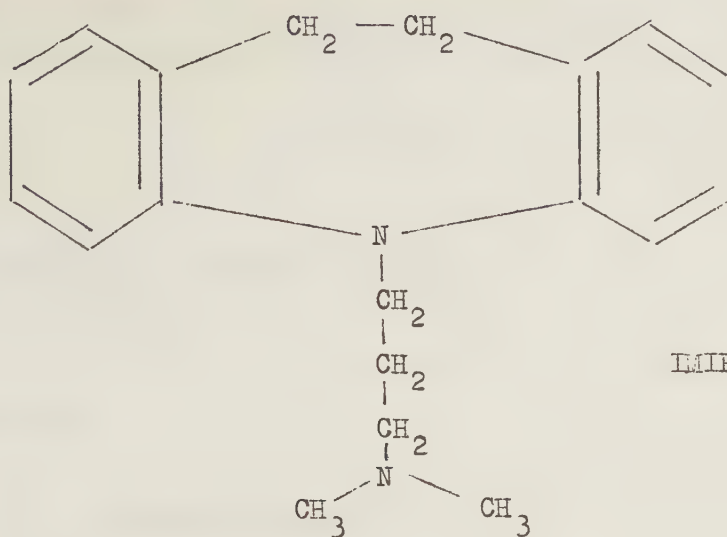
Le 7162 R P est le (DIMETHYLAMINO-3'METHYL-2'PROPYL)-5
IMINODIBENZYLE, préparé par JACOB et MESSER en 1956.

Ce produit a été étudié expérimentalement par JULOU,
LEAU, LUCROT, FOURNEL, BARDANE.

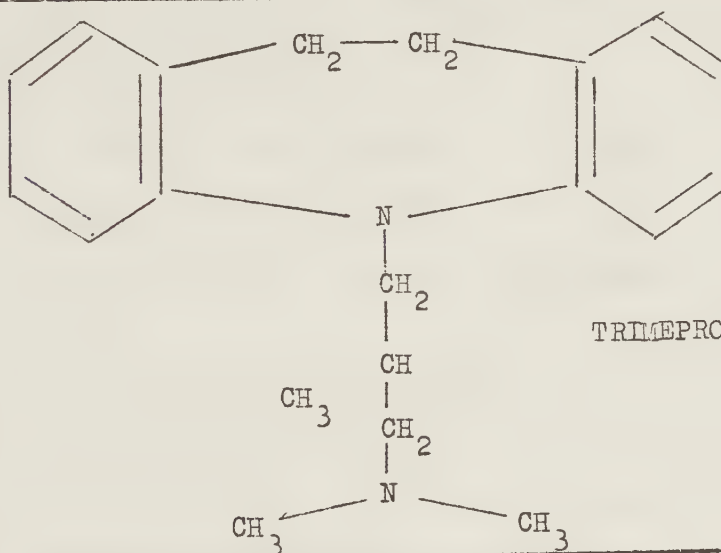
Le développement de la formule met en évidence les parentés de ce nouveau médicament :

- le noyau IMINODIBENZYLE l'apparente à l'imipramine.
- la chaîne latérale ramifiée comportant un groupement méthyle en position -2, à la lévomepromazine (7044 RP).

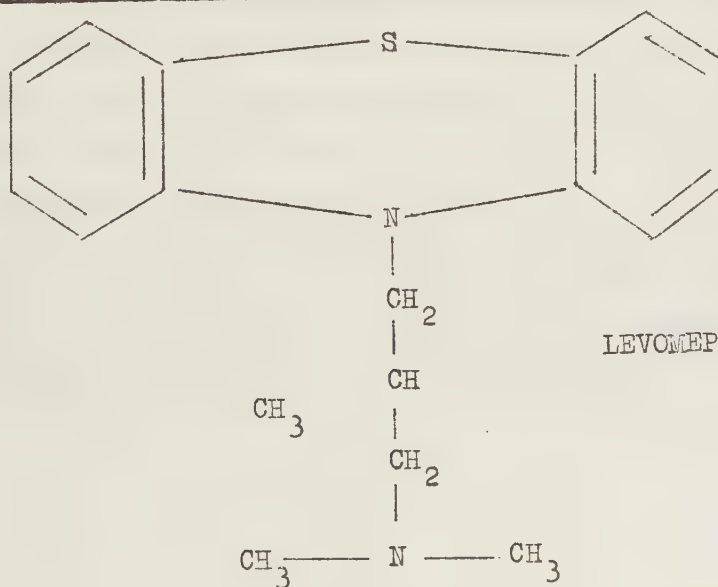
(1) Documents obligeamment adressés par les laboratoires SPECTA.



IMIPRAMINE



TRIMPROPIMINE



LEVOMEPRMAZINE

Les deux isomères ont été synthétisés également par JACOB et MESSER sous les numéros de code 10633 RP pour le dextrogyre.

10645 RP pour le levogyre.

B - ETUDE EXPERIMENTALE (JULOU et coll.)

I - TOXICITE.

a) Toxicité aiguë

La dose unique qui tue la moitié des animaux en expérience (DL 50) est chez la souris :

- par voie intra veineuse 58 mg/kg
- par voie sous cutanée 135 mg/kg
- per os 250 mg/kg

Si ces chiffres laissent supposer une toxicité comparable à celle de la chlorpromazine, toutefois la symptomatologie est nettement différente pour les deux produits. En effet lorsque le neuroleptique entraîne dès les faibles doses un état de dépression, de prostration qui va s'accroissant avec la posologie jusqu'à la mort par arrêt respiratoire en hypothermie très accusée, au contraire le 7162 RP jusqu'aux doses subtoxiques, crée chez la souris, un syndrome d'excitabilité assez particulier : les souris ne présentent pas spontanément d'hyperactivité psycho-motrice comme dans les cas des stimulants, mais elles réagissent fortement aux stimulus les plus divers (sonores et mécaniques). Aux doses toxiques, des crises convulsives apparaissent de temps en temps sur un fond de dépression et les animaux meurent par arrêt respiratoire.

b) Toxicité chronique

L'étude de la toxicité chronique chez le chien, par administration quotidienne pendant un mois de 15 à 30 mg/kg per os (une série d'animaux pour chacune des doses) laisse apparaître une action sédatrice plus ou moins marquée persistant pendant toute l'expérience (seuls quelques tremblements et myoclonies peuvent être observés passagèrement avec les doses fortes).

La courbe de poids des chiens traités est restée à peu près superposable à celle des animaux témoins.

Les examens biologiques ont révélé une augmentation assez nette des sels biliaires urinaires et parfois une augmentation de l'urobiline traduisant probablement un léger dysfonctionnement hépatique non accompagné d'ailleurs d'altération apparente du tissu hépatique (anatomie pathologique).

Les examens hématologiques sont normaux.

L'examen histologique n'a mis en évidence d'altération significative.

II - PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

a) Action sur le système neuro-végétatif.

Le 7162 RP fait preuve d'une activité très particulière sur le système ortho sympathique du chien chloralosé. En effet il augmente les effets hypertenseurs de la noradrénaline tout en réduisant ou inversant ceux de l'adrénaline.

Le 7162 RP pas plus que l'imipramine n'a d'action sur le système para sympathique.

b) Action sur les systèmes cardio-vasculaires et respiratoires.

A la dose de 5 mg/kg I.V. chez le chien chloralosé, le 7162 RP est moyennement hypotenseur, n'altère pas le tracé électro-cardiographique et peut être plus ou moins tachycardisant. Tous ces effets sont bien voisins de ceux que l'imipramine donne chez l'animal dans les mêmes conditions expérimentales.

c) Action sur le système nerveux central.

L'action sédative de 7162 RP, mesurée par les tests classiques est faible par comparaison avec celle de la chlorpromazine. Elle est toutefois plus marquée que celle de l'imipramine.

L'action anti-apomorphine est faible.

L'action cataleptisante est nulle.

L'action antihistaminique qui atteint environ la moitié de celle de la prométhazine est par contre supérieure à celle de l'imipramine.

L'action anticonvulsivante est faible vis à vis de l'électrochoc supramaximal de la souris. Par contre le 7162 RP, comme l'imipramine semble favoriser les convulsions cardiazoliques chez la souris.

Ces produits ne stimulent pas le cortex de l'animal normal de la même façon que les psychotoniques mais par contre ils sont capables de lutter efficacement contre certaines dépressions psychiques de l'animal.

ACTIVITE ANTI-AMINO-OXYDASE.

Pour certains auteurs, l'inhibition des amine-oxydases entraîne la prolongation de l'effet des amines cérébrales et par conséquent le renforcement ou le rétablissement de l'activité qui leur est particulière.

L'expérience montre qu'in vitro (mesure de l'inhibition de l'activité désaminante d'un homogénéisat de foie vis à vis de la tyramine) le 7162 RP possède une certaine activité anti-amine-oxydase inférieure cependant à celle de l'imipramine et surtout à celle de l'iproniazide.

TROISIEME PARTIE

=====

RESULTATS THERAPEUTIQUES

- A - RESULTATS RECUEILLIS DANS LA LITTERATURE.
- B - CONDITIONS GENERALES D'ETUDE.
- C - RESULTATS OBTENUS DANS LES ETATS DEPRESSIFS
- D - RESULTATS OBTENUS DANS LES SCHIZOPHRENIES
- E - RESULTATS OBTENUS DANS LES PSYCHOSES DELIRANTES CHRONIQUES
- F - RESULTATS OBTENUS DANS LA CONFUSION MENTALE ET LES PSYCHOSES
DELIRANTES AIGUES.

A - RESULTATS RECUEILLIS DANS LA LITTERATURE.

P.A.LAMBERT, GUYOTAT, G.CHARRIOT ont poursuivi les essais du 7162 RP depuis 1959. Ceux-ci portent actuellement sur 167 malades dont 137 déprimés.

Les résultats globaux sont ainsi rapportés :

- Syndromes mélancoliques typiques: 47 bonnes améliorations
sur 74, soit 58 %.
- Dépressions névrotiques : 26 bons résultats sur 37
cas, soit 70 %.
- Dépressions HYPOCONDRIAQUES: 15 cas 1 amélioration complète
8 rémissions incomplètes
4 échecs.
- Dépressions de la sénilité: 13 cas 5 améliorations incom-
plètes
3 améliorations légères
4 échecs
1 aggravation

Ces auteurs précisent " ... La triméproprimine provoque dès les premiers jours du traitement une sédation, une amélioration du sommeil, quelquefois même de la somnolence, généralement une diminution de l'anxiété et à ce titre une partie des espoirs qui avaient été placés dans ce produit se sont trouvés réalisés dans les faits. Mais par ailleurs la triméproprimine a conservé les propriétés anti-dépressives apportées par le noyau iminodibenzyle, agissant comme les produits de ce groupe, l'imipramine dès les premiers jours du traitement, modifiant résolument la thymie douloureuse ou simplement le vécu dépressif des dépressions névrotiques....".

SIGWALD et ses collaborateurs, D.Bouttier, Ph.Raverdy, Cl.Raymondeaud P.Perrier et J.L.Bonnot ont également publié leurs premiers résultats. Leur étude générale porte sur 94 cas.

Ils notent des résultats intéressants sur la dépression mélancolique, les états dépressifs chroniques, les névroses de toute nature.

B - CONDITIONS GENERALES D'ETUDE.

- a) LES MALADES. Nous avons traité 110 malades femmes, âgées de 30 à 90 ans (La moyenne d'âge se situe autour de 50 ans).

Elles étaient atteintes d'états dépressifs (63 cas).

de psychoses délirantes chroniques (24 cas)

de SCHIZOPHRENIES (19 cas).

de psychoses délirantes aiguës (3 cas).

de confusion mentale simple (1 cas).

Elles furent suivies à l'hôpital en service fermé ou service libre et en post cure quand une sortie a été rendue possible.

- b) LE TRAITEMENT. Le médicament fut toujours employé seul au début de la cure afin de juger de ses effets propres, lorsqu'il s'est avéré inefficace ou d'efficacité insuffisante, d'autres traitements lui furent substitués ou associés.

La voie orale fut utilisée dans la grande majorité des cas. La voie intramusculaire fut réservée aux malades n'acceptant pas la prise orale. L'injection semble bien supportée, peu douloureuse. L'efficacité de ce mode d'administration ne semble pas supérieure.

Rappelons que le produit est présenté sous forme :

- de comprimés à 25 mg et 100 mg.
- de gouttes dosées à 1 mg par goutte.
- d'ampoules pour injections intra musculaires dosées à 25 mg.

Nous avons varié la posologie de 25 mg à 600 mg par jour selon les cas. Nous parlerons de doses faibles de 25 mg à 100 mg
de doses moyennes de 100 mg à 300 mg
de doses fortes à partir de 300 mg.

Pour une affection . et une malade donnée, la posologie a été modifiée selon l'évolution. Nous reviendrons sur la technique de la cure à propos de chaque forme psychopathique. D'une façon générale il est nécessaire d'apprécier la sensibilité du terrain en donnant des doses faibles chez le sujet âgé, des doses moyennes chez l'adulte, pendant les premiers jours du traitement, mais toutefois la progressivité des doses doit être rapide.

La répartition du médicament fut pratiquée en trois prises journalières (matin, midi, soir) au moment des repas. Il semble préférable d'administrer la dose la plus forte le soir au dîner ou au coucher.

La durée de la cure s'est échelonnée de un mois à dix mois. Des doses totales de 60 grammes et plus ont été atteintes sans inconvénient.

C - RESULTATS OBTENUS DANS LES ETATS DEPRESSIFS.

Nous avons classé les états dépressifs en 6 catégories :

- états mélancoliques (17 cas).
- dépressions d'INVOLUTION (21 cas).
- dépressions névrotiques (10 cas).
- dépressions chez des déséquilibrés (6 cas).
- dépressions chez des débiles mentaux (7 cas).
- dépressions s'accompagnant de signes d'organicité (atrophie cérébrale) 2 cas.

Nous donnerons à propos de chaque catégorie les traits particuliers de l'étiologie et de la symptomatologie qui nous ont permis d'établir cette classification.

Notre statistique d'ensemble fournit :

- 23 % de guérison.
- 12 % de grande amélioration.
- 23 % d'amélioration moyenne.
- 28 % d'amélioration légère.
- 10 % d'échec.
- 4 % d'aggravation.

Le tableau suivant résume nos résultats :

		G	+++	++	+	0	-
Accès mélancoliques	15	5	2	3	5		
Mélancolies CHRONIQUES	2				2		
Dépressions d'INVOLUTION	21	3	2	7	5	2	2
dépression sur fond de déséquilibre	6	3	1	1		1	
Dépression sur fond de débilité	7		1	2	1	3	
Dépressions névrotiques	10	3	1	2	3		1
Dépressions avec signes organiques	2				2		
	63	14	7	15	18	6	3

G : GUERISON

+++ : grande amélioration

++ : amélioration moyenne

+: amélioration légère

0 : échec

- : aggravation

Nous avons considéré comme : une guérison (G) :

- La disparition totale du processus morbide avec restitution de la personnalité et de l'activité normale de l'individu.

Un traitement d'entretien est utile, mais non indispensable.

L'arrêt du médicament n'entraîne pas de rechute.

- Une grande amélioration (+++) :

La régression presque complète des symptômes, permettant une reprise de l'activité professionnelle ou familiale (pour les malades âgées ne pouvant, pour des raisons matérielles, se réadapter à l'extérieur, adaptation au milieu hospitalier, activité ménagère à l'intérieur du service).

- Une amélioration moyenne (++) :

La reprise du contact avec l'entourage, l'atténuation de certains symptômes, le retour d'une activité subnormale.

- Une amélioration légère (+) :

La modification partielle du tableau clinique, monosymptomatique. Les résultats insuffisants ont nécessité l'adjonction ou la substitution d'autres médications.

- Un échec (0) :

L'absence de modifications du tableau clinique.

- Une aggravation (-) :

L'accentuation de certains symptômes, l'apparition d'effets secondaires nécessitant l'arrêt du traitement.

Les chiffres globaux ayant peu de portée, nous distinguerons les résultats thérapeutiques selon les formes psychopathiques.

a) TRIMEPROPRIMINE et accès mélancoliques.

Nous avons inclus dans cette catégorie les états dépressifs, survenant en alternance avec des états hypomaniaques ou isolés entrant dans le cadre d'une psychose maniaco-dépressive (10 cas) et les accès dépressifs périodiques, sans trouble intercalaire de type excitatif, apparus tardivement (période ménopausique ou post-ménopausique) (5 cas) qui ont pu être considérés comme les manifestations d'une psychose maniaco-dépressive d'apparition tardive.

Tous ces états sont caractérisés par :

- leur séparation du continuum de l'existence, leur aspect de crise ne paraissant symptomatique d'aucune autre affection, ni conditionnée par des facteurs exogènes.
- la rupture avec la réalité
- les difficultés du contact affectif
- l'importance de l'inhibition et de l'aboulie, de la dépression vitale, de la douleur morale, le sentiment d'incapacité, l'anesthésie affective, le pessimisme, l'auto-accusation et les sentiments d'indignité entraînant le désir et la recherche de la mort.
- la présence de troubles physiques digestifs et neurovégétatifs, l'insomnie, les troubles de l'alimentation.

Nous avons distingué à l'intérieur de cette catégorie 3 formes cliniques selon la symptomatologie et le pronostic.

- 1) Les mélancolies graves :
 - mélancolie stuporeuse
 - état mélancolique avec risque de suicide important du fait d'une tentative récente ou antérieure.
 - Les accès mélancoliques avec anxiété intense.

2) Les mélancolies simples : importance relative de l'inhibition, inactivité, fatigabilité, impuissance pénible, subanxiété.

3) Les mélancolies délirantes : avec parfois thème HYPOCONDRI-
AQUE prédominant.

Avant d'envisager les résultats selon la forme clinique, nous donnerons les résultats globaux et les commentaires généraux qu'ils appellent :

Sur 15 cas, nous avons obtenu	5 guérisons
	2 grandes améliorations
	3 améliorations moyennes
	5 améliorations légères

Sur 2 cas de mélancolie chronique, 2 améliorations légères.

La durée moyenne du traitement jusqu'au résultat considéré est de 5 à 6 semaines.

Nous avons constaté un certain ordre évolutif dans la disparition des symptômes.

L'anxiété et l'insomnie disparaissent ou s'atténuent pendant les deux premières semaines. Le contact, les conduites alimentaires s'améliorent, mais l'inhibition et les idées délirantes persistent.

Les malades se sentent " un peu mieux ", acceptent bien le traitement mais restent tristes.

Pendant les deux semaines qui suivent, l'effet anti dépressur se manifeste, l'inhibition diminue, les idées délirantes palissent,

la conviction délirante s'émousse.

La période qui suit (2 à 3 semaines) voit la disparition complète du processus morbide, la guérison... ou la persistance d'un état subanxieux avec persistance de lambeaux délirants n'empêchant d'ailleurs pas la reprise d'une activité normale. Il faut donc attendre trois semaines et parfois plus, augmenter les doses en tenant compte des effets secondaires avant de conclure à des résultats insuffisants ou à l'échec.

1) Triméproprimine et mélancolies graves.

La nécessité d'agir vite et à coup sûr explique que nous n'ayons pu attendre le délai de trois semaines dans les cas de mélancolies graves.

Les seuls résultats obtenus dans ces cas ont été des améliorations légères, mais insuffisantes.

L'observation suivante illustre les difficultés de la cure purement médicamenteuse de ces états graves.

OBSERVATION N° 1

Madame V..., âgée de 49 ans, sans profession entre dans le service le 23 Janvier 1962.

A l'entrée on note : " un état de prostration, réponses imprécises, hallucinations auditives verbales, idées de persécution, tristesse, pleurs ".

Une cure de 7162 RP est commencée le 25 Janvier 1962 à la dose de 100 mg, puis 2 jours plus tard 200 mg.

La seule modification apportée au tableau clinique est une atténuation de l'insomnie. Les autres symptômes ne sont pas modifiés. Au contraire malgré l'augmentation rapide des doses à 400 mg,

puis 500 mg la stupeur s'accroît, la malade ne s'alimente plus, parle de se " faire du mal ", se sait épiée, persécutée.

La gravité des symptômes, l'intensité de la douleur morale ne permettent pas d'attendre plus longtemps pour mettre en oeuvre une SISMOTHERAPIE. 10 séances d'électrochoc sous narcose barbiturique sont nécessaires pour amener une guérison totale et durable.

Après l'arrêt de la SISMOTHERAPIE, un traitement d'entretien de 300 mg de 7162 RP est maintenu pendant 2 semaines, puis supprimé sans inconvénient.

Cette observation montre qu'il est difficile dans les cas graves d'attendre . l'action antidépressive véritable du médicament qui ne se manifeste pleinement qu'après un délai de trois semaines. L'urgence du cas nécessite l'association d'électrochocs qui ont une action en profondeur beaucoup plus rapide. Cette association électro-chocs-triméproprimine semble plus efficace que la SISMOTHERAPIE seule, du fait des effets symptomatiques précoces du médicament sur l'insomnie.

2) Triméproprimine et accès mélancoliques simples.

La triméproprimine trouve sa meilleure indication dans les états dépressifs de ce type. Dans ces cas, le pronostic vital n'est pas directement en jeu, l'inhibition et l'anxiété restent modérés. Nous ne pouvons, faute de recul, préciser si la fréquence des accès se trouve modifiée.

OBSERVATION N°2

Madame P..., âgée de 56 ans, ménagère, entre dans le service le 23 août 1961 pour dépression anxieuse avec inhibition.

La malade se plaint d'épuisement, de déchéance, d'ennui perpétuel. Ses gestes sont rares, inexpressifs. Elle nous apprend qu'elle a présenté son premier accès dépressif en 1936 et qu'elle est traitée depuis plusieurs années pour un syndrome parkinsonien. Un traitement par imipramine 50 mg - lévomépromazine 25 mg est mis en oeuvre sans grand succès. L'activité reste réduite, une incontinence d'urine nocturne apparaît. Ce traitement est remplacé par 125 mg, puis 200 mg de 7162 RP. Dès les premiers jours, l'incontinence disparaît, le sommeil devient plus régulier, l'appétit s'améliore. Après 12 jours de cure, l'inhibition disparaît. Le visage reste figé du fait du syndrome parkinsonien, mais " l'esprit est plus vif " l'inhibition psychique, les idées d'incurabilité, l'asthénie ne sont plus observés.

Notons que le syndrome parkinsonien (tremblement, hypertonie) n'a pas été modifié. Un traitement spécifique (ARTANE-KEMADRINE) a été associé préventivement pendant tout le temps d'administration des fortes doses de 7162 RP. La malade sort, guérie, le 27 Octobre après un séjour de deux mois.

Cette observation nous montre encore une fois la nécessité d'attendre le délai de 2 semaines avant de décider l'arrêt du traitement médicamenteux et son remplacement par la SISMOTHERAPIE.

3) Triméproprimine et mélancolies délirantes à thème

HYPOCONDRIAQUE.

Le nouveau médicament trouve dans les mélancolies avec idées délirantes HYPOCONDRIAQUES un champs d'action original. Ces états sont d'ordinaire peu sensibles aux thérapeutiques (SISMOTHERAPIE, association imipramine-lévomépromazine). Sur 3 cas traités, nous avons constaté une guérison, une grande amélioration, une amélioration légère.

OBSERVATION N°3 :

Madame P..., âgée de 60 ans est d'origine polonaise. Elle vit en France depuis 1937 avec son mari et ses enfants. Depuis 1954, elle a présenté plusieurs accès dépressifs avec manifestations HYPOCONDRIQUES, ayant nécessité des hospitalisations prolongées.

Du 29 Décembre 1960 au 30 Avril 1961, elle est hospitalisée dans le service pour état dépressif anxieux, asthénie, inertie, algies diffuses. Une cure d'imipramine (6 comp.) et lévomépromazine (50 mg) suivie d'une cure de THIOPROPERAZINE amènent une sédation de l'anxiété, une disparition des plaintes HYPOCONDRIQUES. Après 5 mois d'hospitalisation la malade peut sortir définitivement.

Une récurrence la ramène dans le service le 11 Janvier 1962. Après quelques mois de vie normale, elle revient triste, inhibée, inactive, anxieuse. Elle se plaint d'asthénie profonde, d'insomnie et surtout d'algies thoraciques et rachidiennes diffuses et intenses, de constipation. Elle pense avoir un cancer généralisé. Une cure de 7162 RP est commencée (200 mg puis 400 mg). Le sommeil et l'appétit sont améliorés à la fin de la première semaine. Ce n'est qu'au cours de la troisième semaine de traitement qu'une amélioration importante est constatée par la malade elle-même. Elle ne se plaint plus, rit quand on lui demande des nouvelles de ses douleurs. Le traitement est maintenu jusqu'à la sortie après un mois d'hospitalisation.

La bonne tolérance de la triméproprimine par ce type de malade est à souligner. Les effets secondaires, les impressions désagréables qui viennent troubler les cures de lévomépromazine et d'imipramine servent de soutien aux plaintes des HYPOCONDRIQUES. Au cours des cures de triméproprimine ces effets secondaires sont rares et ces malades se plaignent rarement de leur traitement.

4) Triméproprimine et mélancolies chroniques

A des doses de 300 mg et 400 mg une légère amélioration a pu être observée chez nos deux malades.

Dans un cas : diminution des plaintes HYPOCONDRIAQUES,
sommeil plus régulier.

Dans l'autre cas : amélioration des conduites alimentaires
et sphinctériennes.

Cette amélioration s'est maintenue après l'arrêt du traitement.

b) Triméproprimine et dépressions névrotiques

Les critères de la division habituelle entre crise de mélancolie et état dépressif névrotique ont été précisés par H.EY en 1955 au cours d'un SYMPOSIUM sur les états dépressifs.

Sur le plan étro-pathogénique: Anomalies du développement affectif
Facteurs situationnels
PSYCHOGENESE

Sur le plan symptomatique : Comportement pseudo-suicidaire
Complexe d'infériorité et de frustration.
Sentiment complexe d'angoisse.

L'analyse structurale montre: La projection dans la réalité.
La recherche du contact
La continuité de la crise avec l'organisation névrotique de la personnalité.

La psychanalyse précise enfin La régression partielle au stade
sur le plan thérapeutique : génital.
indication de la psychothérapie.

Nous avons utilisé un certain nombre de ces critères pour établir notre classification :

Dix états dépressifs névrotiques ont été traités par le
7162 RP.

3 cas ont été guéris
1 cas très amélioré
2 cas ont été moyennement améliorés
3 cas légèrement améliorés

Dans un cas, la survenue d'une complication a entraîné l'arrêt du traitement.

7 de ces dépressions sont des "manifestations paroxystiques au cours d'une névrose manifeste" (LABOUCARIE)

La cure de triméproprimine amène généralement un apaisement de l'angoisse et des manifestations de type hystérique. La dépression disparaît en quelques semaines sous les actions conjuguées du repos, de la psychothérapie et du médicament.

Les névroses d'angoisse avec paroxysmes anxieux, peu structurées semblent les plus heureusement influencées par le médicament.

Par contre les hystéries, les névroses obsessionnelles ne sont que peu sensibles à cette chimiothérapie. Les états dépressifs survenant sur ce terrain bénéficient de la SISMOTHERAPIE, dont l'effet antidépresseur est plus précoc.

Les 3 autres cas de dépressions névrotiques peuvent être considérés "comme des crises de décompensation survenant chez des sujets en apparence normaux et en contraste avec leur comportement habituel, sujets dont les tendances névrotiques, en dehors de leurs périodes de dépression, demeurent latentes ou tout au moins compensées" (LABOUCARIE).

Ces 3 cas pourraient être considéré comme des dépressions " réactionnelles ".

Un facteur déclenchant est invoqué par chacune des malades (surmenage, conflit familial, conflit professionnel), mais l'analyse de la vie antérieure de ces malades découvre une période d'incubation s'étalant parfois sur une année, avec asthénie, anxiété, modes de réaction de type névrotique. L'événement déclenchant invoqué n'a fait qu'accélérer la décompensation.

Ces 3 cas ont bien réagi au traitement par 75 mg, 200 mg et 100 mg. Ces doses ont été bien tolérées. L'effet sédatif précoc permet d'atténuer l'angoisse des premiers jours d'hospitalisation. Le repos les traitements reconstituants, le temps complètent la guérison.

c) Triméproprimine et dépressions des débiles

Les états dépressifs ne sont pas rares chez les débiles dysharmoniques de type émotif, qui présentent en outre une insuffisance intellectuelle des troubles du caractère et de l'humeur. Ces troubles gênent leur adaptation sociale et entraînent des réactions inadaptées de leur part et de la part de leur entourage, en " cercle vicieux ". Ces réactions sont de type excitatif, coléreux ou dépressif . Ces états dépressifs sont fréquemment réactionnels et teintés d'idées de persécution très mal systématisées, incohérentes. L'anxiété avec phénomènes obsessionnels ou phobiques est souvent observée. Ces dépressions guérissent presque toujours du fait de la séparation du milieu familial, mais le retour dans ce milieu est souvent suivi de rechutes. La chimiothérapie sédatrice et antidépressive peut aider ces malades à limiter les oscillations de leur humeur.

Nous avons traité 7 états dépressifs de ce type.

1 cas a été très amélioré
2 cas moyennement améliorés
1 cas légèrement amélioré
3 résultats insuffisants

OBSERVATION N°4 :

Jeanne L..., est âgée de 27 ans. Née de parents peu intelligents, prématurée, réanimée, elle eut dès l'enfance de grosses difficultés d'adaptation. Sa scolarité fut difficile. Malgré un séjour prolongé dans un centre de perfectionnement, elle sait à peine lire et écrire. Elle n'a jamais pu quitter le milieu familial. Elle y fait le ménage très consciencieusement, selon un rite qui prend parfois une allure obsessionnelle. Ces particularités de comportement amènent des heurts familiaux et Jeanne devient irritable et se déprime. Elle vient alors chercher refuge dans le service,

se plaint d'insomnie, de douleurs très vagues, pleure et s'isole.

Lors d'un séjour en Juillet 1961, une cure de 7162 RP est entreprise (100 mg). L'amélioration du comportement, la reprise de l'activité permet d'accorder une permission prolongée jusqu'au mois de Septembre. Elle est ramenée par sa mère qui la trouve à nouveau irritable et anxieuse. L'administration d'un neuroleptique est nécessaire pour calmer l'agitation qui suit l'entrée. Puis le traitement par 7162 RP est repris avec succès et de nouvelles permissions avec traitement d'entretien sont autorisées. La sortie définitive est possible le 11 Janvier 1962.

La triméproprimine peut être également prescrite chez les débiles, apragmatiques, calmes dont la tendance à l'enkystement en milieu hospitalier est bien connue. Le médicament est bien toléré et provoque parfois un éveil de l'intérêt et de l'initiative qui peut être exploité dans le cadre d'une activité dirigée (atelier, ménage, cuisine).

d) Triméproprimine et dépressions des déséquilibrés.

Nous avons rangé dans cette catégorie les états dépressifs survenant chez des sujets qui, selon les auteurs, sont appelés, " déséquilibrés psychiques ", " personnalités psychopathiques ", " névroses de caractère ".

Ces sujets présentent tous des troubles de caractère, une immaturité affective, un manque de souplesse sinon d'intelligence qui les rend vulnérables aux difficultés de la vie courante. Ce qui explique le caractère " réactionnel " des états dépressifs de ces sujets.

Les symptômes les plus fréquemment observés sont :

- l'anxiété avec parfois manifestations de type hystérique.
- insomnie
- inertie, aboulie, " dégoût de tout ".

La recherche du secours avec refuge hospitalier les rapprochent plus des états névrotiques que des mélancolies.

Nous avons traité 6 états dépressifs de ce type par le 7162 RP (dose moyenne 150 mg). Nous avons obtenu 3 guérisons, 1 grande amélioration, 1 résultat moyen, 1 résultat insuffisant.

Le médicament agit ici encore sur l'anxiété et l'insomnie. Après quelques semaines d'hospitalisation, les malades ont retrouvé leur humeur normale et acceptent de reprendre leur activité habituelle. Les difficultés psychologiques restent identiques et la récurrence est à craindre malgré un traitement d'entretien.

e) Triméproprimine et dépressions d'INVOLUTION.

La période de la vie qui marque le déclin de l'âge mûr avant la sénilité porte, suivant les auteurs, le nom de présénilité ou d'INVOLUTION présénile. Cette période est marquée par le ralentissement de la vie psychique et des modifications progressives des processus physiologiques et métaboliques.

" Les troubles mentaux qui surviennent durant cette période ont un trait commun : le fléchissement discret ou accentué, passager ou partiellement réversible du fonds mental " (POROT).

En fait la psychologie de la sénescence comporte 2 aspects :

- un aspect déficitaire. Mémoire moins fidèle, imagination moins vive, attention difficile à fixer, puissance de travail amoindrie, baisse du rendement et de l'initiative, fatigabilité.

- un aspect réactionnel. " Ces éléments déficitaires et négatifs entraînent une disparition plus ou moins complète des objets habituels d'investissement énergétique et libidinal, d'où la fréquence des réactions de désadaptation et de crise " (H.EY).

Les attitudes réactionnelles les plus courantes sont :

. la dépression, l'angoisse aggravée par une situation matérielle trop souvent défectueuse.

Le repli sur soi, l'isolement avec incurie.

Ou le refus de vieillir avec révolte, surmenage et épuisement.

Ces traits psychologiques ont été fréquemment retrouvés chez les malades que nous avons traités pour états dépressifs.

Les états dépressifs d'INVOLUTION se caractérisent par :

sur le plan étiologique : l'intrication de facteurs endogènes
(épuisement, troubles circulatoires)

et de facteurs exogènes (deuil, solitude, misère).

sur le plan symptomatique: l'importance de l'anxiété (pleurs, agitation)

les idées délirantes à thème de culpabilité, de préjudice.

Les plaintes HYPOCONDRIQUES

L'importance des troubles physiques (dénutrition).

sur le plan thérapeutique: La psychothérapie, les traitements généraux ont un rôle important.

Les résultats de la SISMOTHERAPIE sont inconstants, des améliorations importantes ont été obtenues avec l'imipramine.

Nous avons traité 21 états dépressifs d'INVOLUTION.

L'âge des malades s'échelonne entre 60 et 85 ans.

(Nous avons éliminé de ce groupe les malades très affaiblies et les dépressions avec signes organiques).

Les meilleurs résultats ont été obtenus chez les malades relativement peu affaiblies et surtout chez les malades non isolées socialement. L'importance des visites des enfants, des parents, l'espoir d'une sortie entretenue par la famille nous paraît capitale.

Dans un groupe de 10 de ces malades " privilégiées ", nous constatons :

- 2 guérisons
- 5 améliorations moyennes
- 2 améliorations légères
- 1 échec

Par contre les 11 autres malades, plus affaiblies intellectuellement et pour la plupart abandonnées par leur famille les résultats sont nettement moins bons.

Une guérison

2 améliorations moyennes

5 améliorations légères

1 échec

2 aggravations

Les symptômes les mieux influencés sont : l'insomnie, l'anxiété, les idées délirantes HYPOCONDRIAQUES ou de culpabilité.

Les doses doivent être moins fortes que chez le sujet jeune, car les effets secondaires (sommolence, sensation d'instabilité) sont fréquents chez les malades âgées. La dose maximum employée a été de 250 mg. la dose moyenne 75 mg.

OBSERVATION N°5 :

Madame W..., est âgée de 70 ans. Elle est hospitalisée le 14 Août 1961 pour " accès dépressif sur fond d'INVOLUTION sénile. Idées de suicide par défenestration obsédantes sans grosse anxiété. Sentiment de déchéance, inanité de l'existence. Aboulie. Insomnie. Notion d'insuffisance cardiaque et syphilis nerveuse traitée ".

2 épisodes identiques sont survenus depuis 1959.

L'insomnie est traitée pendant quelques jours par une faible dose de lévomépromazine puis une cure de 7162 RP est entreprise à la dose de 25 mg puis 100 mg. Trois semaines plus tard, les idées de suicide ont disparu, la malade n'est plus inquiète et cherche à s'occuper dans le service. Elle sort après 3 mois d'hospitalisation sous la surveillance de son mari.

OBSERVATION N°6 :

Madame F..., âgée de 75 ans a été hospitalisée à l'hôpital Sainte Anne pour état d'agitation confusionnelle.

La malade entre dans le service quelques jours plus tard, le 9 Novembre 1961. Elle est déprimée, se plaint d'insomnie, d'angoisse nocturne, de douleurs épigastriques qu'elle attribue à une tumeur. Depuis 6 mois, elle était fatiguée, n'avait " pas de goût à vivre ", vivait avec son mari malade âgé de 87 ans. Elle a le sentiment pénible de la baisse de ses facultés intellectuelles (mémoire, orientation).

Après avoir pratiqué un bilan clinique et radiologique éliminant une cause organique un traitement de 7162 RP est commencé à 50 mg, puis 150 mg et 200 mg. A ces doses aucun incident n'est observé. Au bout de deux semaines, la malade reprend espoir et pense à sa sortie, elle dort mieux et s'alimente bien. L'amélioration se maintenant, la dose est diminuée à 50 mg.

Mais en Janvier dernier, l'annonce du placement de son mari, de l'impossibilité de reprendre une vie familiale a entraîné une rechute de l'état dépressif qui semble actuellement difficile à réduire.

En conclusion : la cure de triméproprimine peut donner des résultats intéressants dans les états dépressifs d'INVOLUTION en association avec une psychothérapie de soutien médicale et familiale et avec des traitements généraux (vitamines, ANABOLISANTS).

D - RESULTATS OBTENUS DANS LES SCHIZOPHRENIES

Nous avons essayé la triméproprimine dans 19 cas de SCHIZOPHRENIES répartis en 2 groupes :

- HEBEPHRENO-CATATONIQUES (14 cas).
- SCHIZOPHRENIES PARANOIDES (5 cas).

		+++	++	+	0	-
HEBEPHRENO-CATATONIES.	14	1	3	6	4	
SCHIZOPHRENIES PARANOIDES.	5	1	1			3

a) Les résultats les plus appréciables ont été obtenus dans les FORMES ATHYMORMIQUES, sans symptômes catatoniques importants, ni délire.

Dans ces cas l'inertie, l'indifférence sont au premier plan. Sous l'effet du traitement (dose moyenne 200 mg) le contact est amélioré, la malade prend des initiatives et devient capable d'une activité suivie.

OBSERVATION N°7 :

Mademoiselle P..., âgée de 27 ans, est traitée pour HEBEPHRENIE depuis 5 ans. Elle a subi diverses CURES NEUROLEPTIQUES et une cure d'insuline. Elle entre dans le service le 17 Mai 1961 pour " état dépressif avec aggravation récente de l'angoisse et du vide de la pensée malgré la majoration du traitement neuroleptique (chlorpromazine)".

Pendant plusieurs jours, elle resta enfermée dans sa chambre, inactive. Elle se dit fatiguée, angoissée, parle très peu, dort mal, s'alimente très irrégulièrement.

Une cure de 7162 RP à 300 mg est commencée. Après une semaine de traitement continu, la malade accepte de sortir de sa chambre, se dit moins anxieuse, lit beaucoup, le faciès est moins figé, le contact est meilleur.

Quinze jours plus tard, elle rentre chez elle très améliorée et reprend son activité dans le milieu familial (couture, ménage). Nous l'avons revue plusieurs fois depuis. Elle prend régulièrement 300 mg de 7162 RP tous les jours sans inconvénient (T.A. normale, pas d'anomalies métaboliques).

Une tentative de diminution de la dose quotidienne à 200 mg a entraîné une rechute anxieuse de quelques jours. La reprise de la dose habituelle a fait disparaître l'anxiété.

b) Dans les formes HEBEPHRENO-CATATONIQUES ou les éléments de la série catatonique dominant (impulsions, agitation, STEREOTYPIES) les résultats sont beaucoup plus limités.

Contact légèrement amélioré (2 cas), humeur plus stable irritabilité moindre (2 cas). Conduites alimentaires et sphinctériennes normalisées (3 cas).

c) La prescription de 7162 RP devra être très prudente dans les SCHIZOPHRENIES PARANOÏDES délirantes. Trois de nos malades ont présenté des états d'excitation avec anxiété, insomnie, impulsivité, recrudescence du délire qui ont nécessité l'arrêt du traitement.

Par contre en association avec un neuroleptique ou après une CURE NEUROLEPTIQUE, la triméproprimine peut avoir des effets stimulants intéressants.

OBSERVATION N°8 :

Mademoiselle M..., est âgée de 35 ans.

Les premiers troubles de type schizophrénique sont apparus en 1949. Elle entre dans le service le 22 Septembre 1960 pour " une rechute à symptomatologie dépressive, contact difficile, barrages, troubles du cours de la pensée. Expériences xénopathiques. Délire à thème mystique. Hallucinations cénesthésiques ".

Une cure de THIOPROPERAZINE est commencée, mais doit être arrêtée du fait de l'exacerbation du délire avec anxiété et agitation clastique. L'HALOPERIDOL diminue l'expression du délire, mais l'anxiété se manifeste encore par accès. La lévomépromazine amène une sédation de l'anxiété mais la malade reste inactive, indifférente. La trimépropimine est essayée à des doses de 100 puis 250 mg. Non seulement l'anxiété ne réapparaît pas, mais le contact s'améliore, la malade manifeste son désir de se rendre aux ateliers d'ergothérapie où elle apprend le tricot et devient capable d'une activité ménagère soutenue.

Cette grande amélioration permet, après des sorties d'essai, d'autoriser la sortie définitive avec un traitement d'entretien en Juin 1961. Malheureusement, ce traitement n'est pas suivi régulièrement et une rechute délirante, ramène la malade 2 mois plus tard. Le 7162 RP est repris à la dose de 150 mg, mais une aggravation de l'anxiété avec paroxysmes clastiques nécessite l'adjonction de fortes doses de lévomépromazine.

Ce traitement amène une sédation de l'anxiété et une disparition des idées délirantes.

Actuellement une cure de trimépropimine (200 mg) associée à de petites doses de lévomépromazine assure un équilibre de l'humeur qui permet d'autoriser des sorties familiales.

E - TRIMÉPROPRIMINE ET PSYCHOSES DELIRANTES CHRONIQUES NON SCHIZOPHRENIQUES

Le nouveau médicament a été essayé également dans 24 cas de psychoses délirantes chroniques.

Nous exposerons les résultats obtenus avec le médicament seul, avec l'association aux neuroleptiques.

a) Nous avons traité 14 délires hallucinatoires chroniques à thème persécutif avec hallucinations auditives, cénesthésiques, automatisme mental.

Les résultats obtenus sont :

- 6 améliorations moyennes
- 4 améliorations légères
- 2 échecs
- 2 aggravations

En fait ces résultats globaux ont peu de valeur, car les meilleurs résultats ont été obtenus avec l'association médicamenteuse.

La triméproprimine fut essayée seule systématiquement chez ces malades pendant plusieurs semaines. On assiste alors, dans les meilleurs cas à une diminution de l'anxiété, une amélioration du comportement, une moindre agressivité, une meilleure tolérance de l'hospitalisation.

Mais le délire n'est que peu modifié. Les hallucinations persistent, mais sont aux dires des malades " mieux supportables ". La conviction délirante reste intacte. L'expression de " tête plus libre " est souvent rapportée.

L'amélioration porte donc surtout sur l'humeur et survient après deux semaines de traitement à des doses moyennes de 100 mg. Des doses supérieures sont surtout efficaces au cours des bouffées anxieuses qui émaillent l'évolution de ces psychoses chroniques.

Devant le peu d'efficacité de la triméproprimine sur les éléments du délire, nous avons repris secondairement les traitements neuroleptiques en y associant de faibles doses de ce médicament. Les neuroleptiques les plus fréquemment employés furent le 8909 RP, l'HALOPERIDOL, la chlorpromazine. L'association de 7162 RP semble permettre une réduction notable des doses antérieurement employées.

OBSERVATION N°9 :

Madame J..., âgée de 64 ans présente depuis 1930 un délire hallucinatoire avec thèmes de persécution et de grandeur, syndrome d'automatisme mental et d'emprise extérieure. Elle entre dans le service à la suite d'une bouffée anxieuse avec dénutrition, clausturation. Un traitement par THIOPROPERAZINE est institué dès l'entrée et amène une diminution de l'activité délirante, mais des effets secondaires trop importants motivent la prescription d'HALOPERIDOL. Sous l'effet de ce produit, les hallucinations s'atténuent, mais un état dépressif apparaît.

La triméproprimine est alors prescrite à la dose de 50 mg associée avec 20 mg de 8909 RP. En une dizaine de jours une grande amélioration est constatée. La malade est détendue, calme, constate avoir " la tête plus libre ". Cette association est maintenue depuis plusieurs mois et aucun incident n'est à noter.

b) Un effet sédatif de même type est retrouvé chez 7 malades atteintes de délires interprétatifs paranoïaques à thème de persécution

- 4 améliorations moyennes

- 3 améliorations légères

La encore la triméproprimine est active sur les troubles thymiques mais l'activité délirante, la conviction délirante ne sont pas directement modifiés.

c) Chez une malade atteinte de PARAPHRENIE avec troubles de l'humeur, une légère amélioration du comportement a été obtenue, qui reste inférieure à celle obtenue sous lévomépromazine.

d) Deux malades atteintes de psychoses passionnelles (jalousie, érotomanie) ont bénéficié du traitement prolongé par la triméproprimine à faibles doses. Nous rapportons ici une de ces observations.

OBSERVATION N°10 :

Madame V..., est âgée de 53 ans. Elle présente depuis 1960 une psychose passionnelle à thème de jalousie conjugale avec développement interprétatif à thème persécutif.

A l'entrée, Madame V..., nous expose avec véhémence les forfaits de son mari, étale ses preuves irréfutables. La conviction délirante est inébranlable. Malgré son apparence sthénique et sure d'elle-même, la malade est inquiète, anxieuse, dort mal, ne s'alimente plus.

Une cure d'HALOPERIDOL est commencée. Après une semaine l'appétit revient, l'insomnie s'atténue, mais la conviction délirante persiste et l'anxiété s'accroît. Ce traitement est remplacé par 100 mg de 7162 RP. En quelques jours, l'anxiété diminue, la malade se détend. Elle accepte bientôt de revoir son mari et de sortir en permission. Le délire n'est plus exprimé, mais la conviction profonde persiste certainement.

La sortie définitive est autorisée avec un traitement d'entretien HALOPERIDOL - 7162 RP.

En conclusion, de petites doses de triméproprimine peuvent rendre de grands services dans le traitement des psychoses délirantes chroniques. Par son action sur les troubles de l'humeur, par ses effets compensateurs des actions dépressives secondaires des neuroleptiques, la triméproprimine facilite la CURE NEUROLEPTIQUE qui reste le traitement majeur du délire.

F - TRIMEPROPRIMINE ET CONFUSION MENTALE SIMPLE.

Un cas de confusion mentale simple a bénéficié d'un traitement par des doses moyennes de triméproprimine.

OBSERVATION N°11 :

Madame S..., 63 ans a présenté en Avril 1961 un épisode aigu cérébro-méningé d'allure pseudo-tumorale, révélateur d'une hypertension artérielle (22-12). Quelques semaines plus tard elle entre dans le service pour des séquelles à type d'obtusion, désorientation temporo-spatiale, anxiété et pleurs.

Un traitement par 100 mg puis 200 mg de 7162 RP est mis en oeuvre dès l'entrée. Après une semaine, le contact est rétabli, la malade est " présente ", n'est plus anxieuse, est bien orientée, mais il faudra attendre plusieurs semaines avant qu'une activité normale puisse être reprise.

Triméproprimine et bouffées délirantes aiguës.

3 cas de bouffées délirantes aiguës ont été traités par des doses moyennes. Comme dans les cas de psychoses chroniques hallucinatoires, le médicament réduit l'anxiété et les troubles de l'humeur, mais l'activité délirante persiste bien qu'atténuée et un traitement plus puissant (SISMOTHERAPIE, CURE NEUROLEPTIQUE) doit être associé.

QUATRIEME PARTIE

=====

ETUDE DES EFFETS SECONDAIRES

EFFETS SECONDAIRES

Avant d'entreprendre l'étude de détail des incidents, il nous paraît utile de préciser que la plupart d'entre eux ont été observés au début de l'expérimentation et qu'une meilleure connaissance de la technique de la cure a entraîné une diminution notable de leur fréquence et de leur intensité.

a) LE SYNDROME D'IMPREGNATION neuro-psychique est nettement moins important que le syndrome LEVOMEPRIMAZINIE.

LAMBERT et ses collaborateurs signalent des troubles subjectifs fonctionnels : vertiges, sensation d'instabilité dans la position debout, des impressions de dérobement des jambes, sécheresse de la bouche. Somnolence, rarement DYSURIE. Des troubles objectifs d'ordre neurologique sont également notés lors des surdosages, association de DYSARTHRIE, instabilité à la marche, tremblement, DYSMETRIE. Ces troubles régressent très rapidement avec la réduction des doses.

SIGWALD et ses collaborateurs ont observé des troubles moteurs à des doses supérieures à 400 mg : tremblement de type mixte, disparaissant après diminution des doses, DYSMETRIE, AKATHISIE, AKINESIE, AMIMIE, DYSARTHRIE.

Au cours de notre expérimentation nous avons été frappés de la bonne tolérance de ce produit par les malades. Malgré quelques sensations vertigineuses désagréables survenant le matin " au saut du lit " ou à l'occasion d'un lever nocturne, les malades nous ont fait part de leur impression de " libération ", de " légèreté ", de " tête plus libre ".

Jamais nous n'avons observé un syndrome " asthéo-aboulque ", tel qu'il se produit sous lévomépromazine : asthénie, fatigabilité, difficulté de l'effort mental et physique, sentiment d'anéantissement, de vide. Chez les sujets âgés, les troubles secondaires sont plus fréquents : somnolence matinale, sensation de dérobement des jambes. Ces troubles imposent la diminution des doses. En pratique, la dose de 150 mg ne peut être que rarement dépassée chez ces sujets.

Notons encore une sécheresse de la bouche avec sensation de soif (8 cas). Une difficulté d'endormissement avec sensation " d'énervement " qu'une augmentation de la dose vespérale fait disparaître.

Aux doses inférieures à 300 mg, les troubles moteurs sont exceptionnels. Nous n'avons observé qu'un cas de DYSARTHRIE avec tremblement passager disparaissant après suppression des 150 mg prescrits depuis 10 jours.

Comme les auteurs précédemment cités, nous n'avons jamais noté les sueurs, l'asthénie, les céphalées décrites avec l'imipramine.

b) La possibilité de manifestations d'ordre psychiatrique secondaires nécessite une surveillance particulière du malade durant les premiers jours de la cure.

Six cas de manifestations HYPOMANIAQUES sont rapportés par LAMBERT " n'ayant d'ailleurs jamais l'intensité de celles que l'on observe avec l'imipramine, survenant chez des malades ayant des antécédents de PSYCHOSE MANIACO-DEPRESSIVE ".

Nous avons observé 2 inversions de l'humeur à des doses de 200 mg et 300 mg après 8 et 10 jours de traitement, chez 2 malades n'ayant pas d'antécédents MANIACO-DEPRESSIFS.

Les malades jusqu'alors tristes, anxieuses, parlant peu, n'ayant que peu de contacts avec leur entourage sont devenues progressivement EUPHORIQUES, puis franchement HYPOMANIAQUES avec logorrhée, chants, familiarité, insomnie. L'arrêt du traitement, la prescription d'un neuroleptique ramènent le calme.

Des manifestations confusionnelles. apparition ou accentuation d'une désorientation temporo-spatiale, peuvent survenir chez des sujets âgés (2 cas) et nécessitent la diminution de la dose quotidienne de 200 mg à 50 mg.

Des manifestations anxieuses. aggravation, apparition d'anxiété, ont motivé l'arrêt du traitement chez 3 schizophrènes paranoïdes.

Nous n'avons pas eu à déplorer de tentative de suicide sous traitement. LAMBERT et ses collaborateurs ne signalent qu'un seul cas de passage à l'acte après traitement. Seule l'expérience prolongée permettra une comparaison avec l'imipramine dans ce domaine. L'adjonction de lévomépromazine à l'imipramine avait déjà en partie écarté le danger de " passage à l'acte par levée des inhibitions morales sans modification de la tonalité dépressive de l'humeur ".

Néanmoins une grande prudence doit être observée dans la prescription des antidépresseurs à doses curatives en cure ambulatoire, quand une surveillance rigoureuse des malades n'est pas possible.

c) La survenue de crises d'épilepsie est une complication beaucoup plus grave.

Dès les premiers essais de l'imipramine, les auteurs avaient noté son pouvoir épiléptogène et les contrôles électroencéphalographiques permirent de mettre en évidence l'apparition sur les tracés de modifications de type irritatif.

Il est intéressant de constater que la triméproprimine possède un pouvoir épileptogène semblable.

LALBERT et ses collaborateurs ont rapporté 5 crises comitiales (sur 167 malades) survenant à des doses moyennes ou faibles.

Leurs premiers contrôles n'ont pas fourni à ces auteurs de données concordantes :

- amélioration du tracé chez 2 épileptiques.
- ralentissement du tracé (2 cas)
- apparition d'anomalies de type épileptique.

SIGWALD et ses collaborateurs font état d'un seul cas d'épilepsie généralisée apparue après l'arrêt du traitement à 300 mg (tracé normal). Le traitement a pu être repris sans inconvénient à doses faibles.

Sur nos 11 malades, 6 ont présentés une crise d'épilepsie généralisée isolée, sans prodromes ni séquelles.

Mademoiselle L..., âgée de 40 ans (60 kg) est traitée depuis 1947 pour schizophrénie paranoïde. Elle n'a jamais présenté de crises épileptiques. Avant traitement, l'E.E.G. est normal. Un essai de 7162 RP est commencé à la dose de 50 mg puis augmenté de 200 mg 15 jours plus tard. A cette dose de 250 mg, une anxiété importante apparaît, avec agitation. La dose est augmentée 12 jours plus tard de 50 mg. A cette dose de 300 mg la malade a présenté une crise d'épilepsie généralisée. Le tracé post critique ne montrait pas d'altérations de type épileptique. Seule une mauvaise organisation du tracé est observée. Le traitement est arrêté et une cure neuroleptique lui est substituée.

Mademoiselle D..., âgée de 30 ans (48 kg) est traitée depuis 1948 pour démence précoce catatonique. Une cure de triméproprimine est

tentée pour lutter contre l'inertie habituelle de cette malade à la dose de 100 mg puis rapidement augmentée à 250 mg. Après huit jours de ce traitement la malade présente une crise épileptique généralisée. Le tracé antérieur normal, n'a pas été modifié. Le traitement a été arrêté.

Mademoiselle G..., âgée de 25 ans (66 kg) est traitée depuis 1957 pour schizophrénie paranoïde. Après 2 mois de traitement de 350 mg de 7162 RP, une crise généralisée se déclenche. Le tracé post critique montre quelques ondes lentes fronto-temporales. La dose est diminuée à 200 mg. Aucune nouvelle crise n'est notée. Un E.E.G. est pratiqué un mois plus tard et révèle un tracé mieux organisé.

Mademoiselle L..., 28 ans (50 kg) est entrée le 2 Août 1954 et a subi dans le service une INSULINOTHERAPIE et des séances d'électrochocs. Après 15 jours de traitement à 400 mg de 7162 RP, elle présente une crise d'épilepsie. Le tracé post critique est identique à celui pris antérieurement au traitement : tracé lent, peu réactif.

Mademoiselle B..., 31 ans (63 kg) présente une schizophrénie du type hébéphréno-catatonique depuis 1956. L'E.E.G. est mal organisé, avant traitement. Après 11 jours de cure par 600 mg de 7162 RP, une crise d'épilepsie généralisée survient et oblige à diminuer la dose de 200 mg. Le tracé post critique montre des anomalies de type irritatif (éléments pointus postérieurs). Les anomalies seront retrouvées sur des contrôles effectués 1 mois plus tard sous des doses de 200 mg.

Mademoiselle Le..., 36 ans (70 kg) est également une schizophrène traitée depuis 1956 par divers procédés médicaux et par : LOBOTOMIE frontale. Elle a présenté antérieurement quelques crises épileptiques isolées. Le tracé E.E.G. a été répété avant traitement, ne montrant qu'une mauvaise organisation.

Après 5 jours de ce traitement par 200 mg de 7162 RP une crise comitiale survient. Le tracé post critique montre des anomalies de type irritatif très importantes (pointes et pointes ondes). La dose est ramenée à 100 mg et une subanxiété nécessite l'adjonction de lévomépromazine. Un mois après la crise, ces anomalies ont diminué et le tracé reste légèrement irritatif.

A la suite de ces accidents, nous avons pratiqué systématiquement des contrôles E.E.G. avant et pendant la cure de triméthoprimine.

2 tracés de lobotomisées anciennes altérés par des pointes et des ondes lentes avant traitement n'ont pas été modifiés (ces malades n'ont pas présenté de crises convulsives).

3 tracés mal organisés n'ont pas subi de changement.

9 tracés normaux avant traitement sont demeurés normaux malgré les doses de 150 à 400 mg.

5 tracés normaux avant traitement ont été altérés de façon passagère (aspect irritatif au cours de l'HYPERPNÉE).

Ces observations nécessitent quelques commentaires. En effet, l'apparition de crises comitiales et de perturbations de l'E.E.G. de type irritatif est importante sur le plan théorique et sur le plan pratique.

Sur le plan théorique : L'hypothèse d'une action DIENCEPHALIQUE des médicaments antidépresseurs s'en trouve renforcée.

Un abaissement du seuil convulsivant peut être invoqué dans le mécanisme de ces crises. Cet abaissement est favorisé par les lésions organiques cérébrales, en particulier par une LOBOTOMIE antérieure.

Sur le plan pratique : La cure de triméproprimine devra être prudente chez les malades présentant des signes d'atteinte organique cérébrale (artério-scléreux, atrophie cérébrale, séquelles de traumatisme crânien), chez les ETHYLIQUES, et surtout chez les épileptiques connus. Un traitement antiépileptique sera associé systématiquement chez ces sujets fragiles.

Chez les sujets indemnes de ces affections cérébrales, il semble prudent de ne pas dépasser la dose de 300 mg en cure ambulatoire. Les doses pourront, par contre, être plus fortes en milieu hospitalier sous surveillance médicale clinique et éventuellement électroencéphalographique.

d) Les troubles cardio-vasculaires sont beaucoup plus rares qu'avec la lévomépromazine et l'imipramine.

Nous avons particulièrement étudié la tolérance cardio-vasculaire de ce médicament chez les sujets âgés et les hypertendus artériels.

Des pertes de connaissance, des chutes avec HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE ont été décrites par SIGWALD et ses collaborateurs, nous n'avons pas observé d'accident de cet ordre.

Les courbes de tension artérielle établies chez la plupart de nos malades permettent de constater : une baisse passagère et légère de la maxima et de la minima durant les premiers jours du traitement chez les sujets ayant antérieurement une tension artérielle normale.

Chez les hypertendus, aucun effet durable n'est enregistré. De légères augmentations de la maxima chez quelques malades contrastent avec de légères baisses chez d'autres malades.

En pratique, il est prudent chez les sujets fragiles (cardiaques, vieillards) de n'administrer que de faibles doses au début de la cure, pour apprécier la sensibilité de ces malades.

Des contrôles électrocardiographiques ont pu être pratiqué chez nos malades âgées.

Aucune modification du rythme, de la morphologie des complexes n'a été constatée.

Plusieurs malades porteuses d'une cardiopathie grave (ARYTHMIE, CORONARITE) ont bien supporté le traitement à doses moyennes.

e) Les différentes épreuves biologiques pratiquées n'ont pas mis en évidence d'anomalies importantes.

SIGWALD et ses collaborateurs, LAMBERT et ses collaborateurs ont pratiqué systématiquement :

- l'examen hématologique
- les dosages d'urée, de GLYCEMIE, du cholestérol, des protides, de la PROTHROMBINE.
- Les tests de coagulation sanguine
- Les tests d'exploration rénale
- Le dosage des PHOSPHATASES ALCALINES

Les seules modifications observées furent :

- une légère augmentation transitoire des PHOSPHATASES ALCALINES (2 cas).
- une légère augmentation du taux de PROTHROMBINE (8 cas).
- une baisse légère des éléments blancs (3 cas), une EOSINOPHILIE (9 cas).

Nous nous sommes attachés à dépister une action sur l'HEMATOPOIESE, redoutant une action leucopéniente semblable à celle de la lévomépromazine.

Après plusieurs mois de traitement à doses moyennes, aucune modification de la numération - formule sanguine n'est à retenir comme une véritable complication.

Comme les auteurs cités plus haut, nous avons constaté une baisse légère des LEUCOCYTES (4 cas) sans modification du nombre des globules rouges, avec diminution relative du nombre des POLYNUCLEAIRES neutrophiles au profit des EOSINOPHILES.

Les autres contrôles pratiqués (urée sanguine, taux de prothrombine, examen des urines) n'ont pas montré d'anomalies imputables à la thérapeutique.

En conclusion :

Les seuls effets secondaires redoutables sont l'épilepsie et les accidents d'hypotension artérielle (SIGWALD). Ces complications rares peuvent être prévenues par un bilan somatique complet avant le début de la cure, par l'administration progressive et prudente des doses chez les personnes âgées ou sensibilisées par une affection cérébrale antérieure.

CINQUIEME PARTIE
=====

- ETUDE DES ASSOCIATIONS THERAPEUTIQUES .

- COMPARAISONS THERAPEUTIQUES.

ASSOCIATIONS THERAPEUTIQUES

Nous résumons ici ce que nous avons noté à propos de chaque forme psychopathique.

L'ELECTRO-CHOC

La chimiothérapie n'a pas " détrôné " l'électrochoc dans le traitement des états dépressifs. La sismothérapie garde des indications précises.

L'électrochoc reste le traitement majeur des mélancolies graves, stuporeuses et anxieuses. L'association électrochoc-triméprimine peut être simultanée ou successive. L'adjonction simultanée du médicament est utile par son action sédatrice rapide, son action précoce sur l'insomnie. Sa grande maniabilité permet un traitement de consolidation après l'arrêt des chocs et un traitement ambulatoire d'entretien en post-cure. L'association est bien tolérée. Aucun incident analogue à ceux observés avec l'association électrochoc-réserpine n'a été signalé.

Il ne semble pas que l'association permette de réduire beaucoup le nombre des séances (10 à 12).

L'électrochothérapie est encore indiquée dans les cas de dépressions qui trainent sous forme d'un ennui vague, d'apragmatisme, d'indifférence à l'entourage, de subanxiété malgré une cure médicamenteuse aux doses habituellement efficaces.

LES NEUROLEPTIQUES

L'adjonction de lévomépromazine à petites doses est utile lorsque l'anxiété est importante ou qu'il existe des troubles du sommeil.

Nous avons insisté sur l'intérêt de l'association de la triméproprimine dans le traitement des délires chroniques ou aigus.

Si le thème délirant, les phénomènes hallucinatoires ne sont que peu influencés, le 7162 RP permet d'entreprendre une cure neuroleptique dans de bonnes conditions. L'association à la chlorpromazine, à l'halopéridol, au 8909 RP est bien tolérée.

TRAITEMENTS GENERAUX

Un grand nombre d'états dépressifs bénéficie de l'adjonction à la médication antidépressive de traitements généraux " reconstituants " (vitamines du groupe B, vitamine C, extrait hépatique) où à visée étiologique : traitement hormonal, traitement des troubles vasculaires.

LES BARBITURIQUES

sont utiles en cas d'insomnie rebelle et comme traitement préventif de l'épilepsie chez certains sujets prédisposés (vasculaires, éthyliques, lobotomisés, épileptiques connus).

L'IPRONIAZIDE

LAMBERT et ses collaborateurs préconisent l'association
7162 RP - IPRONIAZIDE

CURE DE SOMMEIL

Ces mêmes auteurs admettent également que le 7162 RP puisse être recommandé en appoint de la cure de sommeil dans les mêmes conditions qu'est utilisée l'imipramine par RACAMIER.

PSYCHOTHERAPIE

La triméproprimine rend les malades plus accessibles à cette thérapeutique en améliorant le contact, en diminuant l'anxiété et l'inhibition. La psychothérapie de soutien est particulièrement utile dans les états dépressifs, l'ergothérapie, les psychothérapies de groupe dans les psychoses chroniques.

COMPARAISONS THERAPEUTIQUES

a) Conclusions recueillies dans la littérature

LAIBERT et ses collaborateurs concluent que : " ...le 7162 RP est moins efficace que la sismothérapie, par contre il possède une efficacité thérapeutique supérieure à celle des médications antidépressives utilisées à ce jour, imipramine ou inhibiteurs de la mono-amine-oxydase. Il est de plus doué de propriétés sédatives, voire tranquillisantes ce qui avec une tolérance générale nettement meilleure, élargit l'éventail thérapeutique des antidépresseurs.... Ce nouveau médicament semble se classer dans le groupe des THYMO-ANALEPTIQUES...".

Pour SIGWALD et ses collaborateurs "....le 7162 RP a une action panpsychotrope étant efficace dans les états d'excitation et aussi dans les états dépressifs... Il se distingue de la classe des THYMOANALEPTIQUES par sa bonne tolérance et par l'absence constante d'effets anxiogènes ou d'incidents confuso-oniriques aux fortes doses et par le fait qu'il n'a pas un effet stimulant analogue à celui de l'imipramine. Cette action panpsychotrope, que possède le chlorprothixène et à un plus fort degré le 7162 RP, équivaut aux effets de l'association imipramine-lévomépromazine...".

b) En accord avec ces auteurs, nous pensons que l'introduction de la trimépropimine représente un progrès dans la thérapeutique psychiatrique médicamenteuse.

La sismothérapie reste supérieure au nouveau médicament dans le traitement des accès mélancoliques graves.

Dans le traitement des états dépressifs d'autres types (névrotiques, dépressions d'involution) la triméproprimine est supérieure à l'imipramine et même à l'association imipramine-lévomépromazine du fait de son action harmonieuse, équilibrée et de sa tolérance excellente. Les risques d'aggravation anxieuse et de raptus suicidaire, les troubles subjectifs propres à chacun des médicaments de l'association sont moins redoutables, d'où une " tranquillisation " du médecin qui n'est pas négligeable.

Dans le traitement des troubles de l'humeur et des bouffées dépressives anxieuses des délirants chroniques, la triméproprimine peut être prescrite avec plus de sécurité que l'imipramine et plus de résultats thérapeutiques que la lévomépromazine à petites doses. Dans le traitement du délire lui-même, le nouveau médicament est très inférieur aux neuroleptiques tels que chlorpromazine, halopéridol, résérpine, lévomépromazine.

Les effets secondaires de type convulsif et irritatif ne permettent pas de considérer le 7162 RP comme un " tranquillisant " même à petites doses en traitement ambulatoire. En effet la propriété de rétablir une humeur normale, voire même d'inverser l'humeur, jointe au pouvoir épileptique et au pouvoir DESYNCHRONISANT de l'E.E.G. permet de classer ce produit parmi les THYMOANALEPTIQUES. Il s'agit donc d'une médication majeure qui ne doit être prescrite que sous surveillance médicale suivie.

CONCLUSIONS

=====

1) Nous avons étudié dans ce travail l'action d'un nouveau médicament la triméproprimine (7162 RP - SURLONTIL), qui s'apparente à l'imipramine par son noyau iminodibenzyle et à la lévomépromazine par sa chaîne latérale.

110 malades ont été traitées par ce médicament :

- 63 états dépressifs
- 24 psychoses délirantes chroniques
- 19 schizophrénies
- 3 bouffées délirantes aiguës
- 1 confusion mentale simple.

2) La triméproprimine possède une efficacité thérapeutique supérieure à celles des médicaments antidépresseurs utilisés à ce jour, du fait de sa tolérance très satisfaisante.

Les états mélancoliques simples sont les mieux influencés.

Des résultats intéressants peuvent être obtenus dans les états dépressifs d'involution, les dépressions hypocondriaques, les dépressions névrotiques.

La sismothérapie reste plus active sur les états mélancoliques graves.

Si l'action sur le trouble profond de l'humeur ne se manifeste qu'après un délai moyen de deux semaines, l'effet sédatif de l'anxiété se produit dès les premiers jours du traitement. Les doses moyennes sont de l'ordre de 200 mg.

- 3) La trimépropimine à doses faibles peut être utilisée avec profit dans les psychoses délirantes chroniques avec troubles de l'humeur. Les états anxieux et dépressifs sont améliorés, mais les éléments du délire ne sont pas directement modifiés. La cure neuroleptique ou la sismothérapie gardent toute leur valeur dans ce domaine. Une action stimulante a été notée dans la forme athymhormique de la schizophrénie.
- 4) Le syndrome d'imprégnation est peu important. Aux doses inférieures à 300 mg les effets secondaires les plus fréquents sont la somnolence et la sensation d'instabilité dans la position debout. Aux doses supérieures à 300 mg des troubles moteurs peuvent être observés.

Les manifestations psychiatriques secondaires sont de trois sortes : hypomaniaques, confusionnelles, anxieuses. Ces manifestations sont plus rares et moins marquées que celles qui surviennent sous imipramine.

La complication la plus grave, heureusement rare, est la survenue de crises d'épilepsie généralisée. Des mesures préventives doivent être prises : examen soigneux des malades, traitement antiépileptique associé chez les sujets suspects d'atteinte organique cérébralé et les éthyliques, surveillance rigoureuse des malades traités par des doses supérieures à 300 mg.

- 5) LA TRIMEPROPRIMINE mérite le qualificatif de THYMOANALEPTIQUE du fait de son pouvoir antidépresseur avec possibilité d'inversion de l'humeur, comparable à celui de l'électrochoc, de son pouvoir épiléptogène et DESYNCHRONISANT de l'électroencéphalogramme.

Son mode d'action est encore inconnu, mais l'hypothèse d'une intervention au niveau diencephalique peut être formulée.

Vu, le Président de Thèse :

M.J. DELAY

Vu, le Doyen de la Faculté :

M. L. BINET

Vu et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

=====

- 1 - BARUK. H.- Traité de psychiatrie Ed.MASSON 1959 T. I et II.
- 2 - BENON. R.- La mélancolie. Ed. VIGNE 1937.
- 3 - BERTAGNA.L.- La chimiothérapie des états dépressifs
Rev. du Prat. 1959. IX - 21 - 2313 - 2322.
- 4 - BERTHERAT.Y.- Contribution à l'étude des nouvelles chimiothérapies
de la mélancolie. Thèse Lyon 1959.
- 5 - BUISSON J.F.- Action psychique de l'ISONIAZIDE. Thèse Paris 1953.
- 6 - CARRIER.J.- Traitement de la mélancolie E.M.C. psychiatrie
T. I 37210 a 20.
- 7 - CAILLE.P.- Contribution à l'étude de la chimiothérapie des états
dépressifs. Thèse Paris 1960.
- 8 - CHARRIOT. Etude clinique des essais thérapeutiques des substances
psychotropes. Thèse Lyon.
- 9 - COSSA.P. et coll. Thérapeutique neurologique et psychiatrique
2ème édition Ed. MASSON,Paris 1958.
- 10 - COSSA P. Approches pathogéniques des troubles mentaux.Ed. MASSON
Paris 1960.
- 11 - DELAY.J. Les dérèglements de l'humeur. P.U.F. PARIS 1956.
- 12 - DELAY.J. Méthodes biologiques en clinique psychiatrique
MASSON 1950.
- 13 - DELAY.J.,DENIKER P. et Melle LEMPEPIERE Th.
Le traitement des états dépressifs et mélancoliques en
fonction des nouveaux médicaments antidépresseurs.
C.R. du Congrès de psychiatrie et de neurologie de
langue française 1959. Méd. Psycho. 2, 2, 339.

- 14 - DELAY J. et DENIKER P. Méthodes chimiothérapiques en psychiatrie
MASSON. 1961.
- 15 - DELAY J., DENIKER P. LEMPERIERE T. Les nouvelles chimiothérapies
des états dépressifs et mélancoliques : l'imipramine.
Presse Méd. 1959, 67 - 23 - 923 - 926.
- 16 - DENIKER P. Formes cliniques et diagnostic des psychoses thymi-
ques. Encéphale 1957 , 46 - 2 - 19 - 23.
- 17 - DESHAIES G. et S. PELLIER
Les accidents de l'électrochothérapie.
Ann. Méd. Psych. Octobre 1950. T. II p. 303.
- 18 - DESHAIES G., LANTERI-LAURA et A. FARGEON. La lévomépromazine
en psychiatrie. Ann. Méd.Psych. Décembre 1958, T. II p.964.
- 19 - DESHAIES G. Psychopathologie générale. P.U.F. 1959.
- 20 - DIGO R. Etude clinique de la mélancolie E.M.C. 1955.
37210 A 10 psychiatrie I.
- 21 - DIGO R. La mélancolie et l'électrochoc . Thèse PARIS 1947.
- 22 - EY.H. Etudes psychiatriques. Tome III études 22 et 25.
Desclées de Breuwer. PARIS 1954.
- 23 - EY.H., BERNARD P., BRISSET CH. Manuel de psychiatrie.
MASSON. PARIS 1960.
- 24 - EY.H. Contribution à l'étude des relations des crises de mélanco-
lie et des crises de dépression névrotique.
Symposium sur les états dépressifs. PARIS 1954.
- 25 - ESQUIROL J. ED - Des maladies mentales . 2 Vol. PARIS 1838.
- 26 - GINESTET D. Action des médicaments antidépresseurs
Thèse PARIS 1960.
- 27 - GUIRAUD P. Psychiatrie clinique. Ed. Le François 1956.
- 28 - HENNE H., HENNE S., KOGI, TONNEL
Cinq années de recul dans l'emploi personnel de la
lévomépromazine chez 500 hospitalisés.
Congrès Mondial de la Psychiatrie de Montréal; 1961.

- 29 - JULOU, LEAU, DUCROT, FOURNEL, BARDONE.
Propriétés pharmacodynamiques générales du 7162 RP et
de ses isomères droit (10.633 RP) et gauche (10.645 RP)
Comptes rendus des Séances de la Société de Biologie
Tome CLV N°2 1961 p.307.
- 30 - KIENLHOLTZ. Clinique, diagnostic différentiel et traitement
des états dépressifs. Acta psychosomatica N°1. 1959.
- 31 - LABOUCARIE J. Symposium sur les états dépressifs. Evolution
psychiatrique. 1955 p. 564 - 571.
- 32 - LAMBERT P.A. et J.GUYOTAT. Un nouvel antidépresseur sédatif,
dérivé de l'iminodibenzyle : le 7162 RP. Essais théra-
peutiques. Presse. Méd. N°31 24 Juin 1961 p. 1425-1428.
- 33 - LAMBERT P.A., J.GUYOTAT et CHARRIOT G.
La triméproprimine (7162 RP) un nouvel antidépresseur
a propriétés sédatives et tranquillisantes. Ann Méd;
Psych. 119 - 2. N°4 Novembre 1961.
- 34 - LAMBERT P.A., A. DIEDERICHS, G.CHARRIOT, G.CHAPOT.
La pratique de la lévomépromazine en psychiatrie.
La vie médicale N°15. Médecine et thérapeutique 1960.
- 35 - LEOVICI. Contribution psychanalytique à la compréhension
et au traitement de la mélancolie. Symposium sur les
états dépressifs 1954.
- 36 - LE MAPPIAN M.Aspects cliniques des états dépressifs.
Encéphale 1949 N°5 p. 220 - 244.
- 37 - LE MAPPIAN M. Les états dépressifs et la notion de réaction
Entretiens psychiatriques 1952 Ed.de L'arche PARIS.
- 38 - LE TAILLEUR M., LEBORGNE Y. et LEBRUN C.
Essai de la lévomépromazine (7044 RP) dans les états
dépressifs. Sem. Hop. Paris 1958. 34 - 23 p.758-759.

- 39 - MALLET. La dépression névrotique.
Symposium sur les états névrotiques PARIS 1954.
- 40 - PICHOT P. Nosologie des états dépressifs, bases étiologiques
Acta psychosomatica N°2 1960.
- 41 - PICHOT P. Le syndrome dépressif clinique et thérapeutique.
Entretiens Bichat 1959.
- 42 - POROT. A. et collaborateurs. Manuel alphabétique de psychiatrie clinique et thérapeutique P.U.F. 1960.
- 43 - ROUART J. Dépression et problèmes de psychopathologie générale. Symposium sur les états dépressifs.
PARIS 1954. Evol Psych. 1955.
- 44 - SIGWALD, BOUTTIER, RAVERDY, RAYMONDEAUD, PETTIER, DONNET.
Le psycho-actif 7162 RP. Propriétés thérapeutiques panpsychotropes et antialgiques Presse Méd. N°42.
7 Octobre 1961 p.1780 - 1783.
- 45 - SIGWALD J., HENNE H., BOUTTIER D., RAYMONDEAUD C. et QUETIN A.
Activité d'une nouvelle Phénothiazine en psychiatrie et en neurologie. Presse Méd. 1956; 64- N°87
p. 2011 - 2014.
- 46 - STAROBINSKI J. Histoire du traitement de la mélancolie des origines à 1900. Acta psychosomatica N°3. 1960.
-



**AGEMP
POLYCOPIE**

8, rue Dante
PARIS - V •

Téléphone : ODÉon 58-96